

乳癌免疫治療相關

不良反應管理 [*Episode 1*]

Management of Immune-Related Adverse Events
in Triple-Negative Breast Cancer [*Episode 1*]



本冊係由台灣乳房醫學會與羅氏大藥廠共同出版

台灣乳房醫學會
TAIWAN BREAST CANCER SOCIETY

M-TW-00001174

序

近幾年來，乳癌在台灣女性的好發癌症中，依然名列前茅。根據衛福部的統計，每年新增的乳癌患者，已經超過萬人，其中約有 12–15% 為三陰性乳癌。三陰性乳癌的患者具有高度基因突變的特性，即使在接受化學治療後，仍未能獲得良好的預後並有較高的復發風險；但隨著醫學的進步與「癌症免疫治療」的發展躍進，目前已經可以應用於三陰性乳癌。癌症免疫治療，是透過活化自體免疫系統對癌細胞的辨識能力，達到治療癌症的效果，為三陰性乳癌治療帶來新的里程碑。

雖然癌症免疫療法是治療的新希望，但也有其侷限性。若免疫系統過於活化，可能轉而攻擊身體其他組織或器官，造成免疫治療特有的副作用發生，因此，如何在發生前、中、後進行適當的臨床處置，將會大大影響病患未來治療的旅程。

學會為提升台灣乳癌治療水準，嘉惠所有乳癌病友，多年來持續加強乳癌治療之醫療、教學及研究，特與羅氏大藥廠合作，參照國際準則及期刊編纂本冊，提供乳癌領域相關醫師在癌症免疫治療相關不良反應的處置上，具有清楚的參考依據，達到治療成效與生活品質之間的平衡，讓患者有更好的治療選擇，一起為台灣乳癌治療盡最大的努力。

台灣乳房醫學會 理事長
曾令民 于 2021 年 5 月

特別感謝以下專家參與會議及提供建議
(依姓氏筆畫排列、職稱省略概以醫師稱謂)

李冠德、林季宏、洪志強、張源清、彭夢婷、曾令民、黃俊升、趙大中、戴明榮、鍾為邦等諸位醫師。

目錄

1. 前言
2. 癌症免疫循環 (Cancer–Immunity Cycle)
3. 免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors , ICIs) 藥物
4. 乳癌與免疫治療
5. Atezolizumab 與轉移性三陰性乳癌
 - 5-1 IMpassion130 試驗設計
 - 5-2 IMpassion130 試驗結果
6. 免疫相關不良反應管理
 - 6-1 免疫相關不良反應分級
 - 6-2 免疫相關不良反應發生頻率
 - 6-3 免疫相關不良反應發生時間
 - 6-4 接受免疫檢查點抑制劑治療前的評估
 - 6-5 接受免疫檢查點抑制劑治療中 / 結束後的監測
 - 6-6 常見免疫相關不良反應管理、處置與重新投藥
 - ◇ 6-6.1 免疫媒介性肺炎
 - ◇ 6-6.2 免疫媒介性肝炎
 - ◇ 6-6.3 免疫媒介性皮膚不良反應
 - ◇ 6-6.4 免疫媒介性結腸炎及腹瀉
 - ◇ 6-6.5 免疫媒介性甲狀腺機能異常
 - ◇ 6-6.6 免疫媒介性腎功能不全
7. 結語
8. 參考文獻

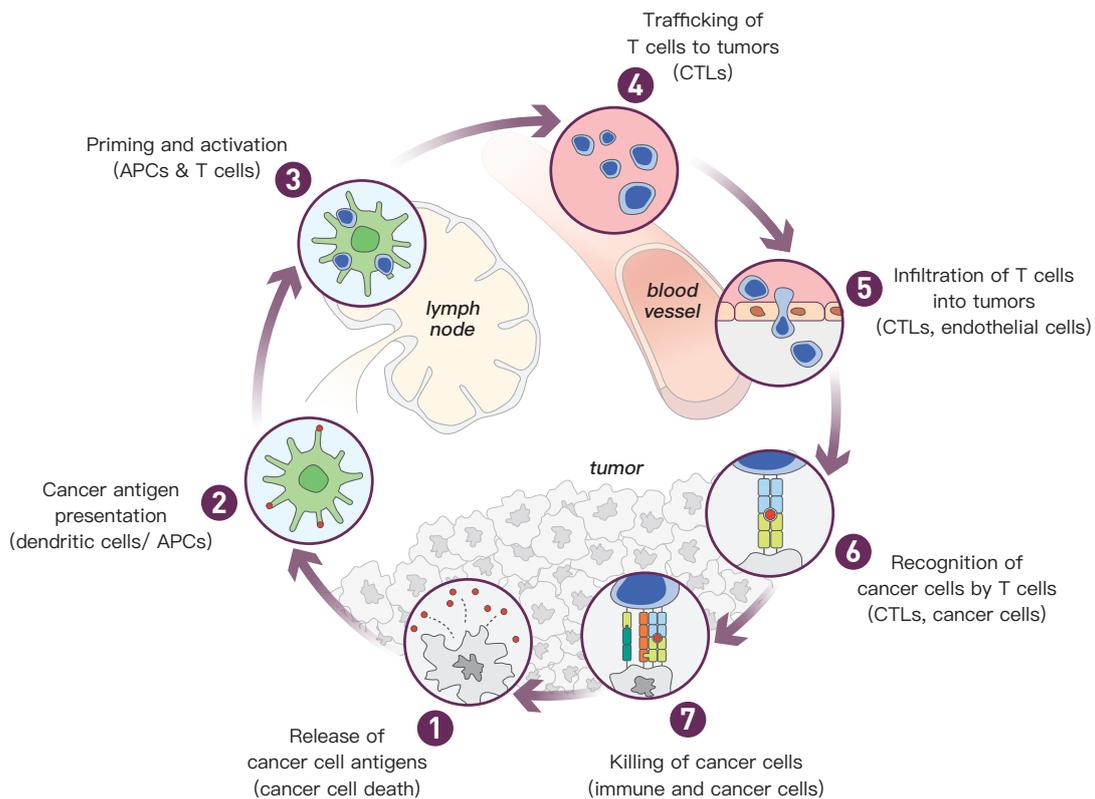
1. 前言

在過去，有部分的觀點認為是因為免疫力的低下，而造成腫瘤的產生，因此早期的免疫治療研究，多是以提高免疫相關細胞的數量或疫苗等為發展方向。但根據近年來的研究發現，癌細胞可以藉由直接或間接的方式，利用免疫檢查點的機轉來使 T 細胞的活性減弱，藉以達到免疫逃脫，癌細胞得以存活繼續生長，因此科學家依據這樣的原理，發展出免疫檢查點抑制劑的單株抗體，封鎖抑制 T 細胞的訊息後，重新啟動病患自身的免疫功能，進而有效的控制腫瘤生長¹。然而，透過活化全身免疫系統抑制腫瘤生長的治療方式，可能會引發其它非腫瘤組織的器官或組織，產生過度不必要的免疫反應，導致免疫媒介性不良反應 (immune-related adverse event, irAE)。因此，有效的監控與管理免疫媒介性相關不良反應，以維持免疫檢查點抑制劑的治療成效是非常重要的議題。目前免疫檢查點抑制劑已核准使用於多項適應症，包含黑色素腫瘤、非小細胞肺癌、泌尿道上皮癌、三陰性乳癌等，**本文重點將針對三陰性乳癌與癌症免疫治療相關的臨床試驗及部份免疫媒介性不良反應的管理進行說明。**

2. 癌症免疫循環 (Cancer-Immunity Cycle)

人體正常細胞因為累積許多種不同的突變而形成癌細胞，所以癌細胞會具有許多因突變而產生的新抗原 (neoantigen)。部份癌細胞死亡後，新抗原首先會被樹突細胞 (dendritic cell) 辨識及表現，而後樹突細胞會移動到淋巴結中，篩選並活化 T 細胞。活化的 T 細胞透過循環系統及特定細胞激素的引導，至腫瘤組織辨識癌細胞後，進行細胞毒殺反應。而被毒殺的癌細胞會再次釋出新抗原，進行下一個癌症免疫循環² (圖一)。

不過在免疫循環中，為避免 T 細胞過度活化，攻擊自體細胞進而產生自體免疫反應，體內會有一套自我保護的機制 – 免疫檢查點 (immune checkpoint)。免疫檢查點主要運用時機點在淋巴結及組織間；在淋巴結中，主要是透過 CTLA-4/B7.1 的機制；而在一般組織中，主要是由 PD-L1/PD-1 及 PD-L1/B7.1 的機制。然而，部份的癌細胞會自行發展出類似免疫檢查點的機制，抑制 T 細胞活化，進而躲過被 T 細胞毒殺的命運。因此，透過阻斷 CTLA-4、PD-1、或 PD-L1 等方式，可以使 T 細胞活化，正常的進行細胞毒殺反應，達到治療腫瘤的效果。



▲ 【圖一】 癌症免疫循環

3. 免疫檢查點抑制劑 (immune checkpoint inhibitors, ICIs) 藥物

目前已經有針對 PD-L1 (如 atezolizumab)、CTLA-4 (如 ipilimumab) 及 PD-1 (如 nivolumab、pembrolizumab) 的單株抗體問世，並可以適用於不同癌別之中，atezolizumab 目前台灣核准適應症有局部晚期或轉移性泌尿道上皮癌、局部晚期或轉移性非小細胞癌、小細胞肺癌、肝細胞癌、及具有 PD-L1 表現之三陰性乳癌⁴；ipilimumab 目前的適應症有黑色素瘤、腎細胞癌、微衛星不穩定 (MSI-H) 或錯配修復缺陷 (dMMR) 轉移性大腸直腸癌³。透過免疫檢查點抑制劑治療癌症的方式，不僅病人提供更多治療方案外，更重要的是，對於部份缺乏特定標靶藥物治療的癌別，更是提供了新的治療選擇。

4. 乳癌與免疫治療

根據台灣衛福部統計，國內 108 年女性十大死因中，乳癌排為第 3 名。其中，依照癌細胞表面蛋白的表現狀況的可以分為：荷爾蒙陽性 (ER/PR+)、第二型人類表皮生長因子陽性 (HER2+)、三陽性 (ER/PR+、HER2+)、及三陰性乳癌 (triple-negative breast cancer, TNBC)。部份的三陰性乳癌呈現高惡性，癌細胞分化程度較高，預後往往不佳的特性，過去大多藥物治療多以化學藥物為主，鮮少機會能使用較具專一性的標靶藥物。近年來則加入了 PARP 抑制劑的治療選項，在 OlympiAD 臨床試驗中，將 PARP 抑制劑用於具有 gBRCA-mt 之第二線後轉移性三陰性乳癌病人中，其客觀反應率大約為 6 成左右⁵。

免疫檢查點抑制劑的出現，為近年來因缺乏有效標靶藥物的癌症族群病人，帶來治療中的一道新曙光^{6,7}。Atezolizumab (anti-PD-L1)，在 IMpassion130 臨床試驗顯示，具有表現 PD-L1 的轉移性三陰性乳癌第一線使用的病人中，整體存活率相較對照組，大約增加 7.5 個月的存活期 (HR=0.62)，客觀反應率也接近 6 成左右⁶。Pembrolizumab (anti-PD-1)，目前在 KEYNOTE-355 臨床試驗中，對於第一線的治療轉移性三陰性乳癌的病人，使用 pembrolizumab 加上化療藥物，受試者可以降低 35% 疾病復發風險 (PFS HR=0.65)⁷。

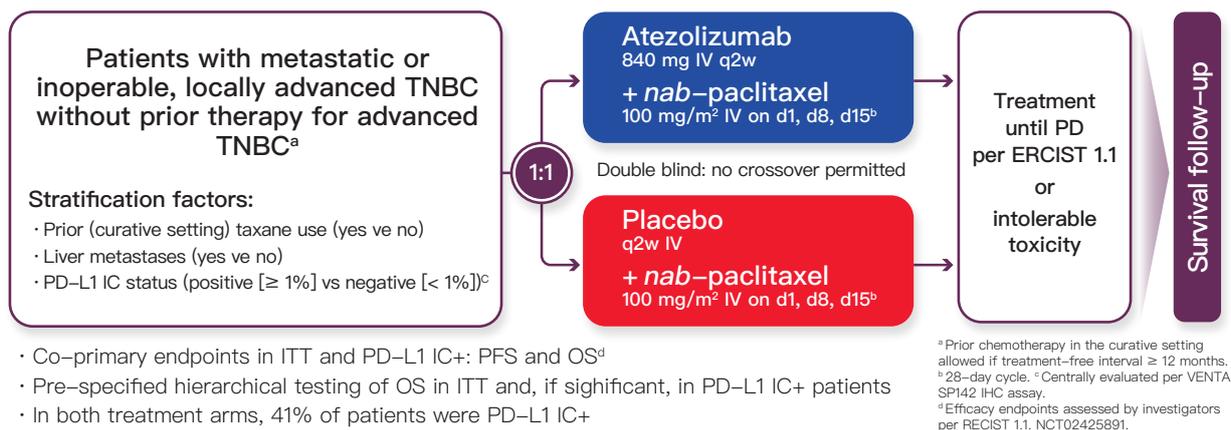
目前在台灣已核准 Atezolizumab 應用於 PD-L1 表現之三陰性乳癌，同時搭配 nab-paclitaxel 使用。治療的劑量及頻率，在每個 28 天週期中，Atezolizumab 在第 1 及 15 天透過靜脈輸注給予 840 毫克 (以 60 分鐘輸注)；nab-paclitaxel 在第 1、8 及 15 天由靜脈輸注給予 100 mg/m²。

5. Atezolizumab 與轉移性三陰性乳癌^{7,35}

• 5-1. IMpassion130 試驗設計

IMpassion130 為第三期臨床試驗，採用雙盲隨機分組進行。試驗總共收錄 902 位未曾接受治療的轉移性或手術無法切除之局部晚期三陰性乳癌病人，以 1:1 的比例隨機分組，分為試驗組：atezolizumab + nab-paclitaxel 及對照組：安慰劑 (placebo) + nab-paclitaxel。其中，又以 VENTANA PD-L1 (SP142) 分析檢測腫瘤 PD-L1 的表現作為隨機分組的參考依據，和次族群分析 (PD-L1 \geq 1% subgroup) 的定義。藥物的投予以 28 天為一週期：在第 1 天及第 15 天，以靜脈注射方式，每次給予 840 mg 的 atezolizumab 或安慰劑；nab-paclitaxel 則在第 1 天、第 15 天、及第 21 天，以靜脈注射方式，每次給予 100 mg/m²。藥物給予直到確認疾病惡化、或出現無法接受之毒性為止 (圖二)。

試驗的共同主要療效指標 (coprimary endpoints) 為意向分析治療族群 (intention-to-treat, ITT) 及次族群 (subgroup PD-L1 \geq 1%) 之整體存活期 (overall survival, OS)，和無惡化存活期 (progression free survival, PFS)。

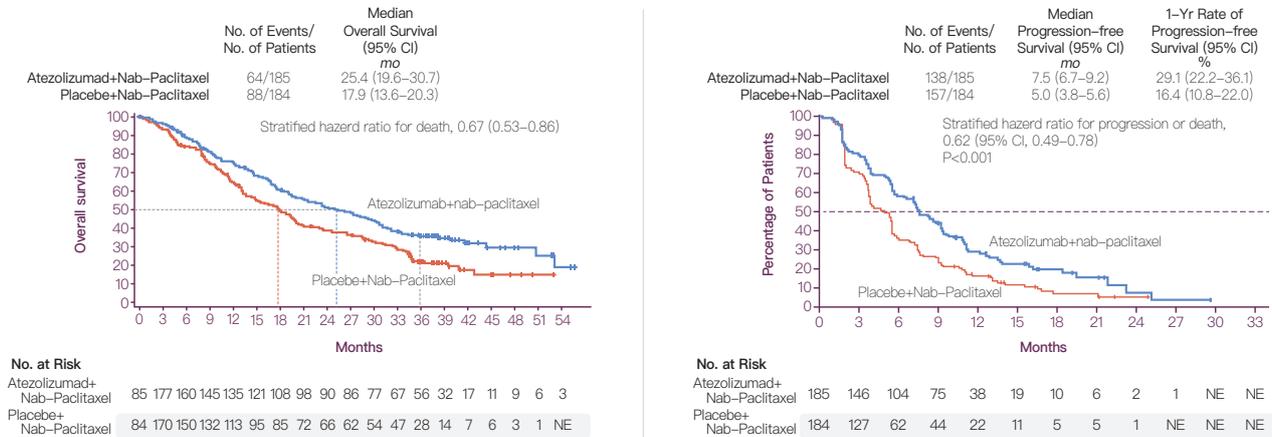


▲ 【圖二】 IMpassion130 臨床試驗設計

• 5.2 IMpassion130 試驗結果

據研究結果顯示，中位數整體存活期 (mOS) 在意向分析治療族群 (ITT) 中，試驗組 (Atezolizumab + nab-paclitaxel) 較對照組 (placebo + nab-paclitaxel) 約多出 2 個月 (mOS 21.0 mo vs. 18.7 mo, HR 0.86, 95% CI: 0.72–1.02)；而在有表現 PD-L1 的族群 (subgroup) 中，使用 atezolizumab + nab-paclitaxel 的組別相較 placebo + nab-paclitaxel 的組別，大約增加 7.5 個月 (mOS 25.4 vs. 17.9, HR 0.67, 95% CI: 0.53–0.86)；最終分析的結果顯示使用 atezolizumab 的試驗組，對於具有表現 PD-L1 的三陰性乳癌，整體存活期相較單用化療組有臨床意義的提升，對於臨床治療具有重大意義 (圖三)。

中位數無惡化存活期 (mPFS) 在 ITT 族群中，試驗組為 7.2 個月，對照組為 5.5 個月 (HR 0.89, 95% CI: 0.69–0.92)；而次族群 (PD-L1 \geq 1%) 中，試驗組為 7.5 個月，對照組應為 5.0 個月 (HR 0.62, 95% CI: 0.49–0.78)。



▲ 【圖三】 IMpassion130 臨床試驗具有 PD-L1 表現族群之整體存活期 (左) 與無惡化存活期 (右)

此外，次要療效指標 (secondary endpoint)– 客觀緩解率 (overall response rate, ORR)，在 PD-L1 表現的次族群中，使用 atezolizumab + nab-paclitaxel 的組別達 58.9% (對照組：42.6%)，且在完全緩解 (complete response, CR) 的比例中，使用 atezolizumab + nab-paclitaxel 的組別約為對照組 10 倍 (10.3% vs. 1.1%)。

在安全性的部分，試驗組與對照組產生第 3 及 4 級不良反應的比例相當接近 (49% vs. 43%)；其中，兩組最常見的第 3 及 4 級不良反應為：嗜中性球缺少症 (neutropenia)、周邊神經病變 (peripheral neuropathy)、嗜中性白血球數量低下 (decrease neutrophil count)。而在免疫相關的不良反應 (atezolizumab+ nab 組) (immune-related adverse event, irAE) 整體發生率佔 57.3% (any grade)，但 Grade 3–4 僅佔 7.5%；其中皮疹 (rash, 34%)、甲狀腺功能低下佔 (hypothyroidism, 17.3%) 及免疫媒介性肝炎 (hepatitis, 15.3%) 發生率較高，而甲狀腺機能亢進 (hyperthyroidism, 4.4%)、免疫媒介性肺炎 (pneumonitis, 3.1%)、腦膜炎 (meningoencephalitis, 1.1%)、結腸炎 (colitis, 1.1%)、腎上腺功能不全 (adrenal insufficiency, 0.9%)、胰臟炎 (pancreatitis, 0.4%)、糖尿病 (diabetes mellitus, 0.2%)、腎炎 (nephritis, 0.2%) 發生率皆較低。此外，在比例較高的皮疹，大約有 81% 的病人可以獲得良好的控制；甲狀腺功能低下和免疫媒介性肝炎也各有 48% 及 55% 病人有良好控制³⁵ (表一)。

綜觀上述，經 VENTENA SP142 檢測 PD-L1 具有表現 (IC \geq 1%) 的轉移性三陰性乳癌病人，在接受 Atezolizumab (每兩週一次, 840 mg/次) 合併 nab-paclitaxel 的治療，可以有效降低病人疾病惡化風險 29%，並有大約 6 成病人可以達到腫瘤縮小反應的治療效果；而在安全性的測試中，大多不良反應與 placebo + 化療組別沒有太大差異，唯需注意的是可能出現免疫相關的不良反應 (grade >3, 7.5% in atezo + nab)。

▼【表一】IMPassion130 臨床試驗不良反應發生比例

AE (medical concept), n (%) ^a	Atezolizumab + nab-paclitaxel (n = 460)		Placebo + nab-paclitaxel (n = 430)	
	Any grade	Grade 3–4	Any grade	Grade 3–4
Hepatitis (diagnosis) ^b	11 (2)	7 (2)	7 (2)	1 (< 1)
Hypothyroidism	84 (18)	0	19 (4)	0
Hyperthyroidism	22 (5)	1 (< 1)	5 (1)	0
Adrenal insufficiency	5 (1)	1 (< 1)	0	0
Pneumonitis	18 (4)	2 (< 1)	1 (< 1)	0
Colitis	7 (2)	2 (< 1)	3 (1)	1 (< 1)
Pancreatitis ^c	2 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Diabetes mellitus	1 (< 1)	1 (< 1)	3 (1)	2 (< 1)
Hypophysitis	1 (< 1)	1 (< 1)	0	0
Myositis	3 (1)	1 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Rash	165 (36)	5 (1)	112 (26)	2 (1)
Severe cutaneous reactions	4 (1)	1 (< 1)	3 (1)	0

a Grouped MedDRA preferred terms. b Sponsor-defined group of terms representing events suggestive of hepatitis. c Enzyme elevations only.

6. 免疫相關不良反應管理

• 6-1. 免疫相關不良反應分級

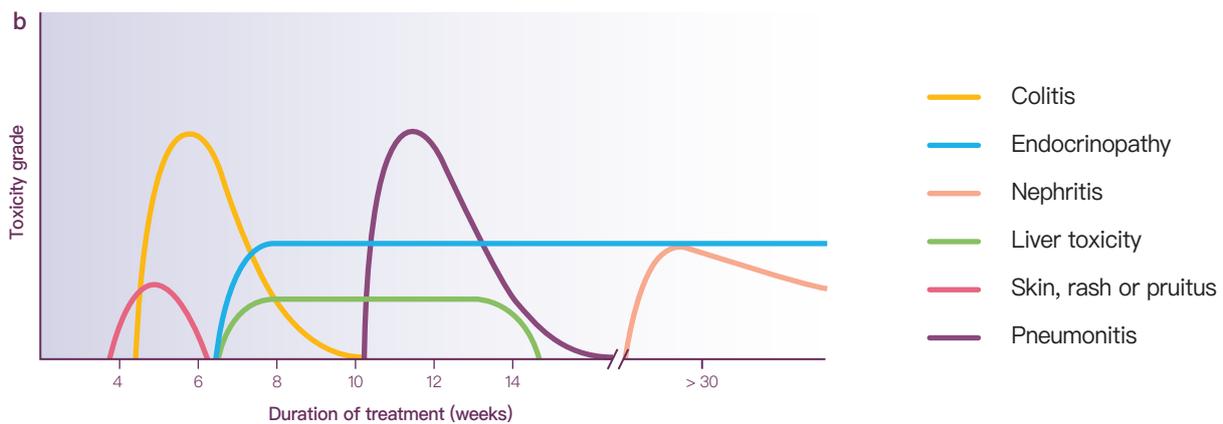
目前國際間使用的不良反應分級，主要是參照 NCI-CTCAE(National Cancer Institute's Common Terminology Criteria for Adverse Events V.5.0)，分為第1至5級，排序由輕微(mild)、中度(moderate)、重度(severe)、具生命危險(life-threatening)、死亡(death)。根據 CTCAE V.5.0 的定義中，第2級不良反應會開始明顯出現症狀，並有影響到工具性日常生活(instrumental activities of daily living, IADL)；一般而言，第2級以上的不良反應就需要介入治療。而在第3級的部分，雖然未具生命危險，但自我日常照護生活(self-care ADL)受到限制，需要住院或延長住院^{8,9}。

• 6-2. 免疫相關不良反應發生頻率

免疫相關不良反應可能發生的頻率會因免疫檢查點抑制劑的種類、治療劑量的不同及癌別，而有所區別。CTLA-4 的免疫檢查點抑制劑(如 ipilimumab)，相較於 PD-L1/PD-1 的免疫檢查點抑制劑，有較高的頻率發生嚴重免疫相關不良反應¹⁰；合併使用兩種免疫檢查點抑制劑與單獨使用一種的狀況相比，可能會較早發生免疫相關不良反應，以及發生較嚴重的不良反應^{11,12}；在黑色素瘤、腎細胞癌、及具有 MSI-H/dMMR 的大腸直腸癌三種不同癌別中，使用 nivolumab 合併 ipilimumab 產生不良反應的病人中，具有第3級以上不良反應的比例分別為：55%、46%、和 32%^{13,14,15}。

• 6-3. 免疫相關不良反應發生時間

免疫相關不良反應發生的時間點可能會因為不同癌症類別、不同的免疫檢查點抑制劑種類、以及不同的治療劑量有所差別。發生免疫相關不良反應的時間點，可能會在第一次使用後就發生，或可能在停止治療後才產生，過去有案例顯示，在停止治療1年後，還是有出現免疫相關不良反應的狀況產生¹⁶。不同種類的免疫相關不良反應，發生的時間也會有不同。以 PD-L1/PD-1 的免疫檢查點抑制劑為例（圖三），皮膚相關不良反應發生的時間可能是在接受治療後 4 週開始，而免疫媒介性肺炎則可能是在 10 週後才出現；然而，這並不代表特定的不良反應只會出現在該個時間點，治療後續還是要密切的監控。



▲【圖四】anti-PD-1/PD-L1 常見免疫媒介性不良反應出現時間

• 6-4. 接受免疫檢查點抑制劑治療前的評估

對於免疫相關不良反應的管理，可以從病人在開始接受免疫檢查點抑制劑的治療前進行評估，建立病人接受治療前各項生理數值的基礎參考數值，以作為後續不良反應監控的判斷依據。檢測項目可以包含外觀檢查、血液學檢查以常規血液檢查 (CBC) 為主：紅血球計數 (RBC)、血紅素、血液容積比、白血球 (WBC) 分類計數、及血小板計數)、血清化學檢查 (如電解質、肝 / 腎功能：尿素氮 (BUN)、肌酸酐、血清胺基丙酮酸轉化酶 (ALT)、血清麩胺酸苯醋酸轉胺基酶 (AST) 等)；內分泌激素檢測：促甲狀腺激素 (TSH)、甲狀腺素 (free T4)、腎上腺皮質醇等)、影像學檢查 (電腦斷層、腦部 MRI 等)。另外，在治療前，衛教病人預防相關副作用也是可以提升不良反應管理的品質¹⁷ (表一)。

▼【表二】接受免疫檢查點抑制劑的治療基期檢測項目

Baseline Assessment	
Clinical	<ul style="list-style-type: none"> Physical examination Comprehensive patient history of any auto immune /organ-specific disease, endocrinopathy, or infectious disease Neurologic examination Bowel habits (typical frequency/consistency)
Imaging	<ul style="list-style-type: none"> CT imaging Brain MRI if indicated
General bloodwork	<ul style="list-style-type: none"> CBC with differential Comprehensive metabolic panel Infectious disease screening as indicated
Dermatologic	<ul style="list-style-type: none"> Examination of skin and mucosa if history of immune-related skin disorder
Pancreatic	<ul style="list-style-type: none"> Baseline testing is not required.
Thyroid	<ul style="list-style-type: none"> Thyroid-stimulating hormone (TSH), free thyroxine (T4)
Adrenal/Pituitary	<ul style="list-style-type: none"> Adrenal: Serum cortisol Pituitary: TSH, free T4
Pulmonary	<ul style="list-style-type: none"> Oxygen saturation (resting and with ambulation) Pulmonary function tests (PFTs) for high-risk patients
Cardiovascular	<ul style="list-style-type: none"> Individualized assessment in consultation with cardiology as indicated
Musculoskeletal	<ul style="list-style-type: none"> Joint examination/functional assessment as needed for patients with pre-existing disease

• 6-5. 接受免疫檢查點抑制劑治療中 / 結束後的監測

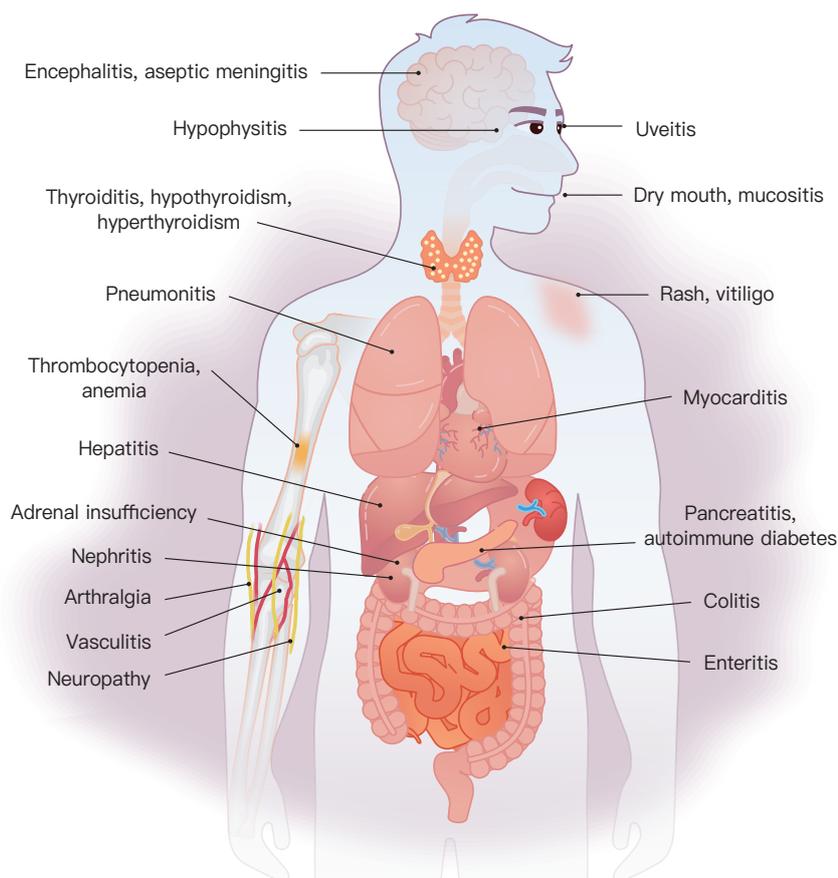
病人在接受治療期間或結束治療後，可以透過血液檢測或影像學檢查的密切監控，來預防因接受治療而引發的嚴重不良反應（表三）。若病人已經出現不良反應症狀，透過相關檢測（血液檢測、影像學檢查、或組織切片等）判斷不良反應的類型、分級、及引發原因，提供病人進行最適合的處置及管理。提早判斷和及時的介入，可以協助病人降低免疫相關不良反應的嚴重性和持續的時間¹⁷。

▼【表三】接受免疫檢查點抑制劑的治療中 / 後監控項目

Imaging	Monitor Frequency
CT imaging	periodic imaging indicated
Brain MRI if indicated	
Blood Test	Monitor Frequency
CBC with differential	Repeat every 2-3 weeks during immunotherapy, then in 6-12 weeks or as indicated
Comprehensive metabolic panel	
Serum cortisol	Every 2-3 weeks during immunotherapy, then follow-up every 6-12 weeks
TSH, free T4	Every 4-6 weeks during immunotherapy, then follow-up every 6-12 weeks

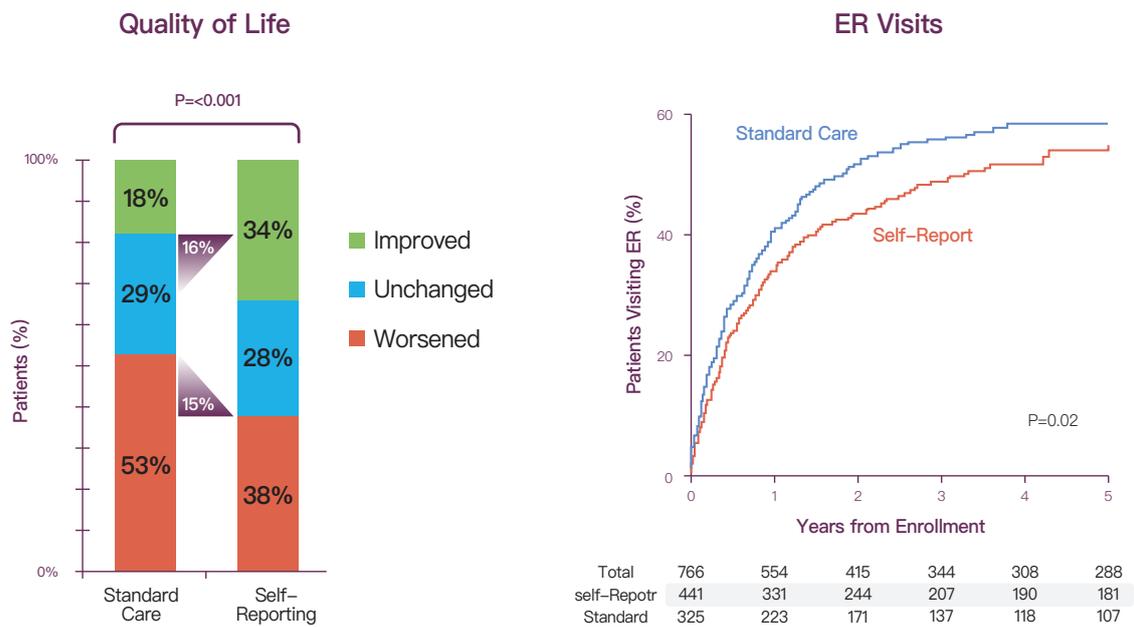
• 6-6. 常見免疫相關不良反應管理、處置與重新投藥

由於免疫檢查點抑制劑是透過阻斷免疫系統的“煞車能力”，所以發生免疫相關不良反應的部位遍及全身，如圖四。依據 IMpassion130 臨床試驗結果⁷，列出下面 6 項常見免疫相關不良反應，分別為免疫媒介性肺炎、免疫媒介性肝炎、免疫媒介性皮膚不良反應、免疫媒介性甲狀腺機能亢進 / 低下、免疫媒介性腎功能不全、免疫媒介性腎炎。常見的免疫相關不良反應，分類依據為參考 CTCAE V.5.0，處置內容為參考 NCCN Guidelines Version 1.2020 –Management of Immunotherapy–Related Toxicity^{9,17}。



▲【圖五】免疫媒介性相關不良反應

由於免疫媒介性不良反應，影響範圍遍及全身器官，因此，對於使用免疫治療的病人管理，建議採取多面向的臨床照護團隊模式，集結不同專科醫師，針對病人過去病例的檢視及判斷出現的症狀，降低不良反應的發生和惡化的風險；另外，透過個案管理師、或相關護理人員對於接受免疫治療的病人進行衛教，提升病人對於治療認知及不良反應的警覺。過去有研究指出，病人若是向護理人員主動提出 (self-reporting) 治療時的不適感，相較於透過標準照護 (standard care)，可以有效的提升或改善病人自身的生活品質，及降低急診的風險 (圖六)³⁰。



▲【圖六】提升病人對於治療的認知，可降低不良反應風險

關於重新投藥 (rechallenge) 的原則，在第 2 級不良反應有改善至第 1 級以下的時候，可以考慮重新給予免疫治療，並以更密切監控病人症狀的表現是否又再出現，或出現其他新的症狀。上述情況，倘若在重新投藥後又復發不良反應，應立即永久停止使用免疫檢查點抑制劑。此外，病人腫瘤狀態也需要列入重新投藥的考量中，若停藥後，病人的腫瘤有達到完全緩解 (complete response) 或部分緩解 (partial response) 的情況下，應該先以產生不良反應的復發風險為主，不建議重啟用藥¹⁷。

• 6-6.1 免疫媒介性肺炎

根據研究統計發現，在使用 PD-L1/PD-1 抑制劑相較於 CTLA-4 抑制劑，發生免疫媒介性肺癌的機率較高 (1-5% vs. <1%)。儘管發生免疫媒介性肺炎的機率較其他不良反應低，因免疫媒介性不良反應導致死亡的比例，肺炎大約占 35%，為不可輕忽的不良反應³¹。PD-L1 抑制劑，atezolizumab 在 IMpassion130 試驗中，發生免疫媒介性肺炎的人數約有 18 人 (4%)，第 3 級以上嚴重不良反應的病人為 2 人 (<1%)；另外，PD-1 抑制劑，pembrolizumab 在 Keynote-355 試驗中，有 14 人 (2%) 出現免疫媒介性肺炎，發生第 3 級不良反應的人數為 6 人 (1%)。

免疫媒介性肺炎一般出現症狀為呼吸困難、咳嗽或咳嗽加劇、疲倦、胸痛、胸悶、頭痛等。肺炎依照 CTCAE 的分級如下：

- 第 1 級：無症狀，僅臨床或診斷觀察；不必採取介入治療
- 第 2 級：具症狀，需採取醫學介入治療；工具性日常生活活動 (IADL) 受限
- 第 3 級：重度症狀，自我照顧日常生活 (ADL) 受限；活動受限依賴氧氣
- 第 4 級：有生命威脅的呼吸損傷，需採取緊急介入治療 (如氣切或插管)
- 第 5 級：死亡

診斷方面，透過 CT 影像造影，常有肺毛玻璃狀病變 (ground glass opacity, GGP)，另外，建議施行痰液分析，確認是否有感染。組織切片的時機，在第 2 級以上的免疫媒介性肺炎中，對於有感染疑慮時，除了透過支氣管內視鏡 (bronchoscopy) 及支氣管肺泡沖洗液 (bronchoalveolar lavage, BAL) 外，也可以透過組織切片觀察是否有淋巴管炎的現象產生，並觀察淋巴球的種類。

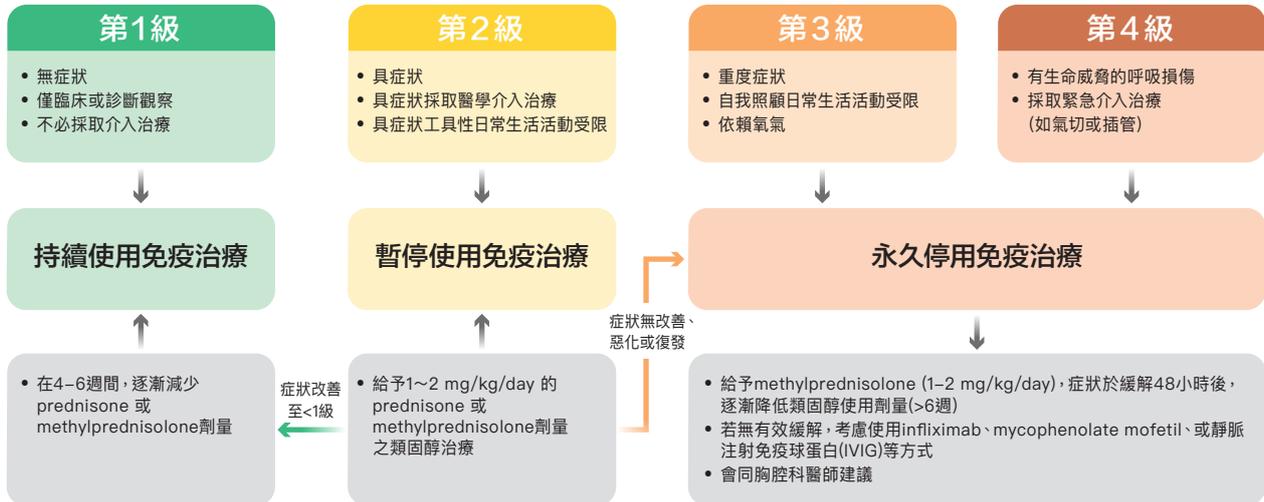
在處置方面，出現第 1 級不良反應的病人，可以考慮暫停用藥並施行 CT 檢查，每 1-2 週進行血氧飽和濃度檢查。出現第 2 級肺炎開始，應暫停免疫治療，並給予 1-2 mg/kg/day 的 prednisone 或 methylprednisolone 劑量之類固醇治療，直到症狀減緩後，在 4-6 週間，逐漸減少 prednisone 或 methylprednisolone 劑量；若症狀於 48-72 小時內沒有緩解，施以第 3 級肺炎的處置方式；建議每月進行 CT 檢查，和考慮進行痰液分析檢測是否有感染疑慮，與會同專科醫師。第 3、4 級肺炎的處置，應永久停用免疫治療，並給予 methylprednisolone (1-2 mg/kg/day)，症狀於緩解 48 小時後，可以逐漸降低類固醇使用劑量 (時間超過 6 週)；若無有效緩解，可以考慮會同胸腔科醫師建議，並考慮使用 infliximab、mycophenolate mofetil、或靜脈注射免疫球蛋白 (IVIG) 等方式，降低過度的自體免疫反應。

關於重新投藥，第 2 級的不良反應有改善至第 1 級以下，且病人已經停止使用類固醇，可以重啟免疫治療。第 3 到 4 級不良反應，應該永久停用該免疫檢查點抑制劑。

免疫媒介性肺炎

監控及評估

- 病人是否出現放射學造影徵象及肺炎症狀，新出現咳嗽或咳嗽惡化、呼吸急促、胸痛
- 透過影像學檢查是否有肺毛玻璃狀病變(ground glass opacity, GGP)
- 須排除是否因感染而引起的肺炎



• 6-6.2 免疫媒介性肝炎

免疫媒介性肝炎在 anti-CTLA-4 的臨床試驗中，與其他 anti-PD-L1/PD-1 的試驗結果 (0.9–1.3%) 相比，產生的比例較高 (4–10%)，但嚴重至死亡的比例皆為低；三者免疫媒介性肝炎發生的時間也大約落在 6 週前後¹⁹。一般而言，免疫媒介性肝炎不易查覺到明顯症狀，因此建議在施行免疫治療後，第 6 週至第 14 週之間進行肝指數 (AST/ALT) 的監測，出現症狀通常為疲勞、發燒、尿色變深、及鮮少的黃疸出現³²；肝炎的分級主要是由肝指數 (AST/ALT)、或總膽紅素的變化做區分：

- 第 1 級：ALT 或 AST > ULN 至 3.0 倍 ULN (upper limited normal)，或總膽紅素 > ULN 至 1.5 倍 ULN
- 第 2 級：ALT 或 AST > 3.0 至 5.0 倍 ULN，或總膽紅素 > 1.5 至 3.0 倍 ULN
- 第 3 級：ALT 或 AST > 5.0 至 20.0 倍 ULN，或總膽紅素 > 3.0 至 10.0 倍 ULN
- 第 4 級：ALT 或 AST > 20.0 倍 ULN 或總膽紅素 > 10.0 倍 ULN
- 第 5 級：死亡

診斷評估方面，建議透過定期的血液生化分析 (CMP、ANA、或 anti-smooth muscle antibodies 等)，追蹤肝指數 (AST/ALT) 及總膽紅素的變化；除此之外，可以透過影像學檢查 (如超音波、MRCP 等)，排除如腫瘤肝轉移、肝臟血栓、膽管堵塞等，也造成肝指數產生變化的因素。此外，在發生超過第 3 級不良反應發生時，建議對於肝炎進行組織切片，特別是對於無法由影像、血液中做出診斷的病人，組織切片更有效的評估肝炎的嚴重狀態及釐清發生的原因，例如 T 細胞浸潤的狀況、種類分布 (CD4+/CD8+) 等²⁰。

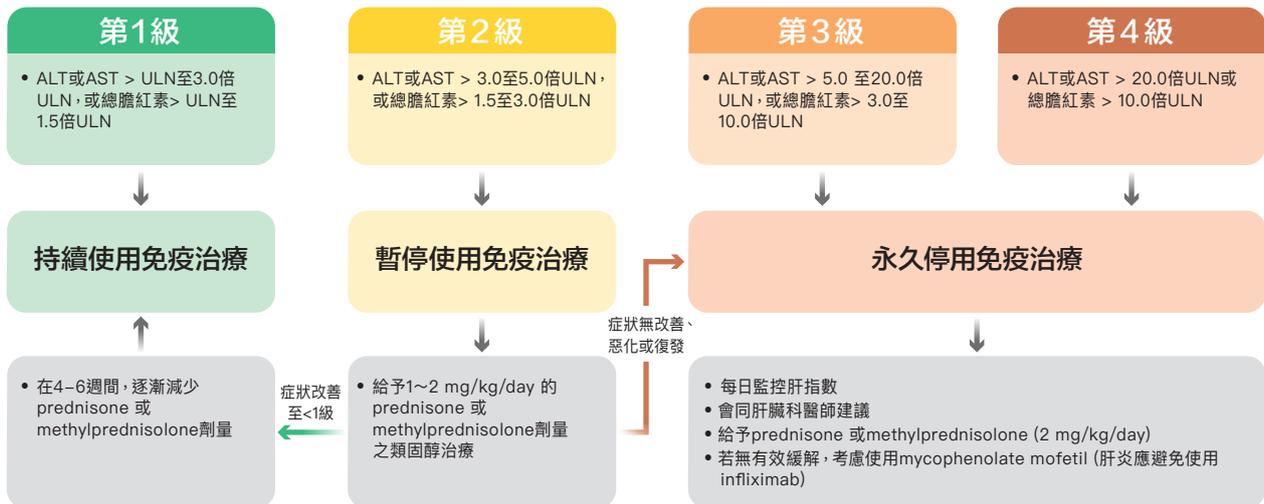
對於在第 1 級的不良反應，尚無需要暫停用藥，但建議更密切追蹤肝指數或總膽紅素的變化。在第 2 級開始，除了暫停免疫檢查點抑制劑外，可以給予類固醇 prednisone 0.5–1 mg/kg/day；而肝指數有回降至第 1 級時，逐漸降低類固醇劑量 (大於 4 週)。第 3 級和第 4 級的情況下，需永久停用該免疫檢查點抑制劑，並施予 prednisone 1–2 mg/kg/day，和每 1–2 日進行肝指數檢查；若在 prednisone 使用 3 天後無改善現象，可考慮另外使用 mycophenolate (每 12 小時 0.5–1 g)；此外，infiximab 並不建議在肝炎中使用。除在上述分級中，肝指數或總膽紅素異常外，若病患同時產生肝指數 >3 倍 ULN 和總膽紅素上升 (>1.5 倍 ULN)，建議以施予第 3 級的處置方式。

若病患在產生第 2 級以下免疫媒介性肝炎後，肝指數有降回基期時可以考慮重新給予免疫治療。對於第 3 級和第 4 級不良反應，並不建議重新投藥。

免疫媒介性肝炎

監控及評估

- 皮膚或眼白發黃、重度噁心或嘔吐、腹部右側疼痛、昏昏欲睡、尿色變深(茶色)。
- 進行免疫治療之前檢測 AST、ALT 與膽紅素，並在治療中定期監測
- 透過影像學檢查(如超音波、MRCP等)，排除如腫瘤肝轉移、肝臟血栓、膽管堵塞等，也造成肝指數產生變化的因素。



• 6-6.3 免疫媒介性皮膚不良反應

根據過去研究指出，皮膚不良反應是最常見的免疫媒介性不良反應，不論是 anti-CTLA-4 或 anti-PD-L1/PD-1 的過往試驗中，任何級別的皮膚相關不良反應大約是 30%–50% 的病人數，大多數為第 1 或 2 級³³；超過第 3 級不良反應的發生率大約在 1–2%，發生的時點大約在第 2–4 週，而同時使用兩種免疫檢查點抑制劑，發生嚴重皮膚不良反應的發生率約 4–10%^{16, 21}；其中，皮膚的不良反應常見為：黃斑性丘疹 (maculopapular rash)、搔癢 (pruritus)、大皰性皮炎 (bullous dermatitis)、及較為嚴重的史蒂芬強生症候群 (Stevens–Johnson syndrome, SJS) 和毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrosis, TEN)。

對於皮膚相關不良反應的診斷評估，除了全身皮膚外觀檢查，有疑似大皰性皮炎引起的水泡、皮膚脫落 (SJS/TEN)、或有其餘非正常徵象的情況，建議進行組織切片，並同時進行血清檢測，排除其他造成不良反應的因素 (如：感染)。皮膚相關不良反應主要由體表面積 (body surface area) 的比例作為分級參考，但由於不同種類分級中有些微差別。

黃斑性丘疹：以黃斑 (扁平) 和丘疹 (突出) 的存在為特徵。經常出現於上軀幹，由中心向外擴散，可能合併瘙癢發生

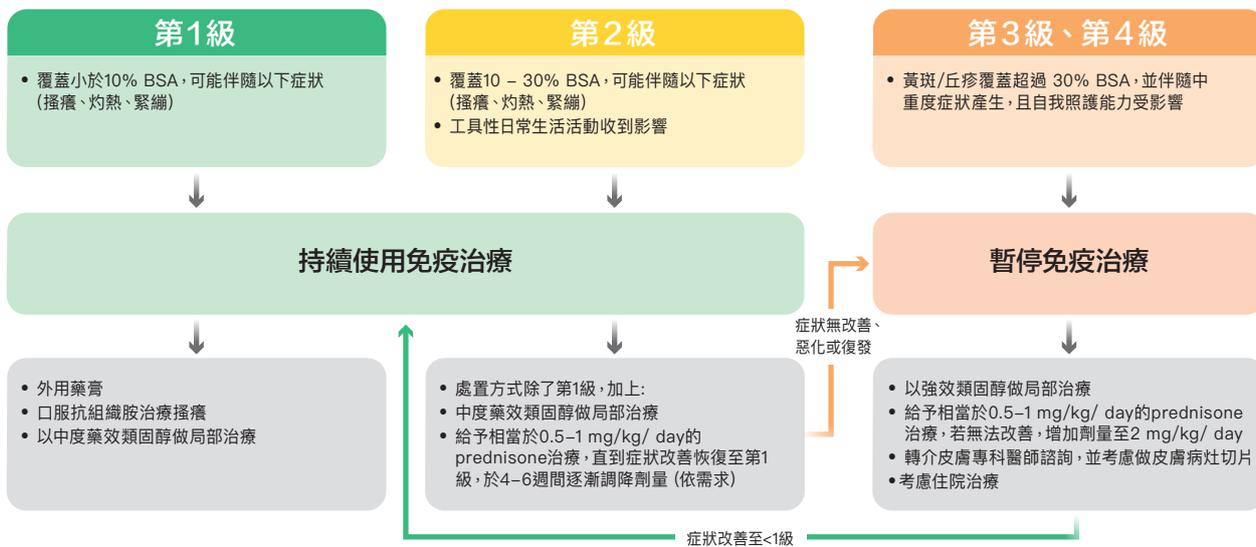
- 第 1 級：黃斑 / 丘疹覆蓋小於 10% BSA，可能伴隨以下症狀 (搔癢、灼熱、緊繃)
- 第 2 級：黃斑 / 丘疹覆蓋 10 – 30% BSA，可能伴隨以下症狀 (搔癢、灼熱、緊繃)，且工具性日常生活活動收到影響
- 第 3 級及第 4 級：黃斑 / 丘疹覆蓋超過 30% BSA，並伴隨中重度症狀產生，且自我照護能力受影響

對於黃斑性丘疹的處置，在第 1 級和第 2 級出現時，可繼續使用免疫治療，針對有搔癢情況，則給予口服抗組織胺藥物；同時提供外用中度藥效類固醇塗抹局部區域，惟在第 2 級時，可以使用強效類固醇，或給予 prednisone (0.5–1 mg/kg/day)。第 3 級以上，暫停給予免疫治療，同時給予外用強效類固醇及 prednisone (0.5–1 mg/kg/day，若無改善可調整至 2 mg/kg/day) 進行治療，並會同皮膚專科醫師和考慮組織切片檢測。在不良反應降至第 1 級以下，可以考慮重啟免疫治療，並逐漸降低類固醇用量 (4–6 週)。

黃斑性丘疹

監控及評估

- 病人可能出現以黃斑 (扁平) 和丘疹 (突出) 的存在為特徵。經常出現於上軀幹, 由中心向外擴散, 可能併有瘙癢
- 回溯病人過去皮膚相關病史
- 若出現非常見症狀, 建議考慮組織切片觀察



皮膚搔癢：強烈的皮膚搔癢，可能合併皮膚起紅疹、脫皮、乾燥、水泡等，嚴重時還可能出現胸悶、呼吸困難、噁心等症狀。

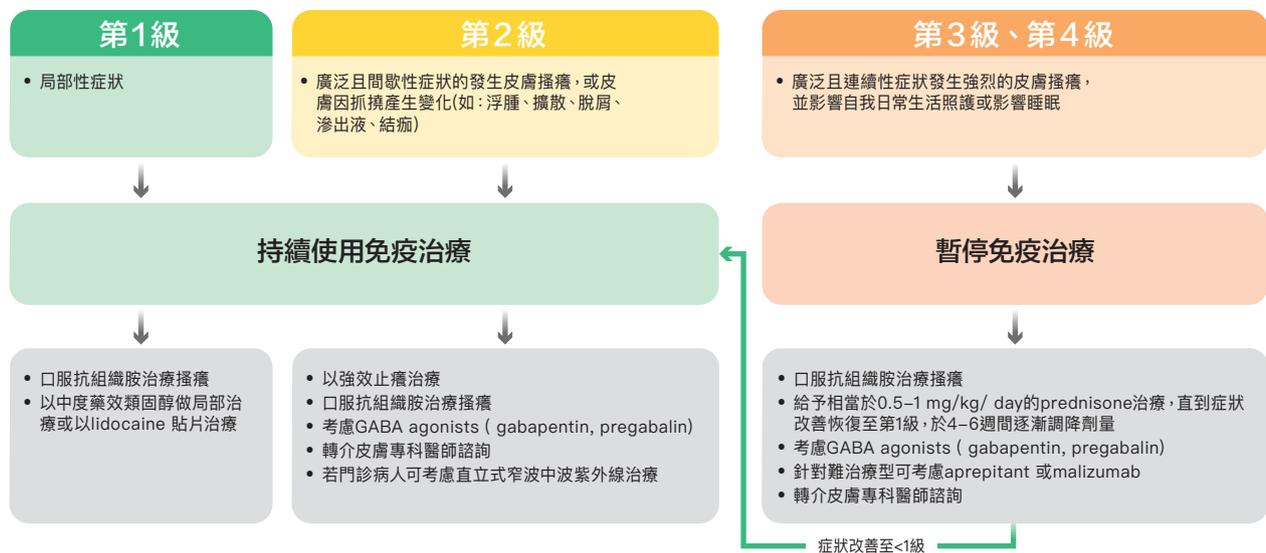
- 第1級：局部性症狀
- 第2級：廣泛且間歇性症狀的發生皮膚搔癢，或皮膚因抓撓產生變化（如：浮腫、擴散、脫屑、滲出液、結痂）
- 第3級：廣泛且連續性症狀發生強烈的皮膚搔癢，並影響自我日常生活照護或影響睡眠

對於搔癢的處置，在第3級不良反應出現前，可以繼續使用免疫治療。對於第1級不良反應，以口服抗組織胺治療搔癢，並給予中度藥效類固醇做局部治療，或以 lidocaine 貼片治療。第2級開始，除了第1級的處置外，可以給予強效止癢藥物及強效外用類固醇，並考慮給予 GABA 促效劑 (gabapentin、pregabalin)，若為門診病人可以施以直立式窄波中波紫外線治療 (narrow band UVB phototherapy)。第3級以上搔癢不良反應，需暫停免疫治療，並給予同第2級處置之外，加入 prednisone 或 methylprednisolone (0.5–1 mg/kg/day) 的治療，並針對難治療型可考慮 aprepitant 或 omalizumab。同樣地，在不良反應降至第1級以下，可以考慮重啟免疫治療，並逐漸降低類固醇用量 (4–6 週)。

皮膚搔癢

監控及評估

- 病人可能出現強烈的皮膚搔癢，可能合併皮膚起紅疹、脫皮、乾燥、水泡等，嚴重時還可能出現胸悶、呼吸困難、噁心等症狀。
- 回溯病人過去皮膚相關病史



大疱性皮炎：以皮膚發炎和大疱為特徵，其中充滿液體，最常見的 irAE 是大疱性類天皰瘡。

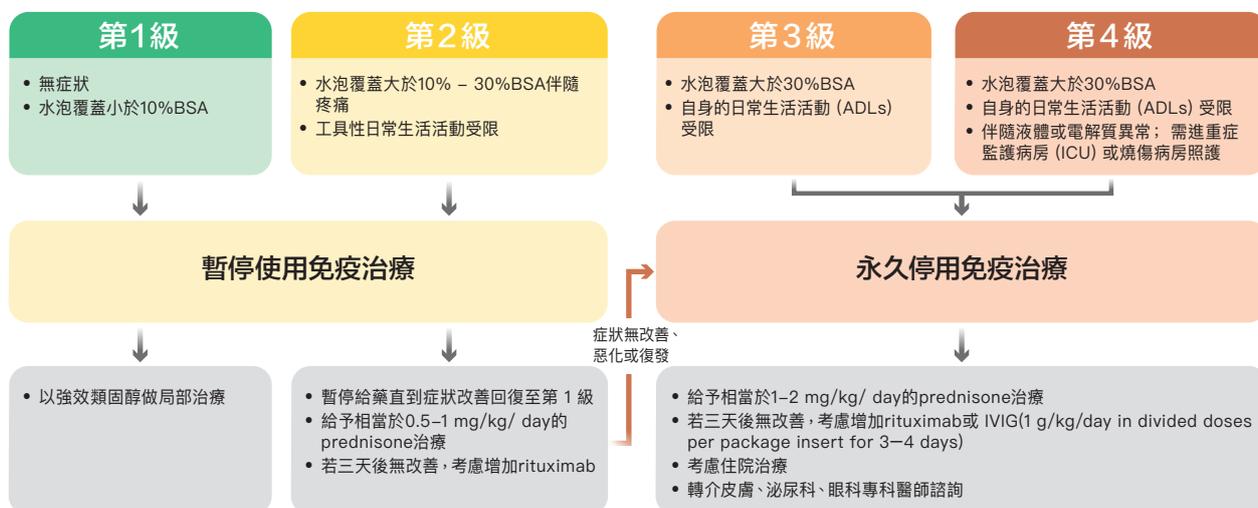
- 第 1 級：水泡覆蓋小於 10% BSA
- 第 2 級：水泡覆蓋介於 10%–30% BSA
- 第 3 級：水泡覆蓋超過 30% BSA，並影響自我日常生活照護
- 第 4 級：除了第 3 級事件出現外，會伴隨體內電解質異常，且須進入重症監護病房 (ICU)

針對大疱性皮炎的處置，從第 1 級開始需要暫停免疫治療，並塗抹強效的外用類固醇於局部影響區域。第 2 級大疱性皮炎需有 prednisone 或 methylprednisolone (0.5–1 mg/kg/day) 介入，並在沒改善的情況下，可以考慮使用 rituximab²²；狀況有改善至第 1 級以下，可以考慮重新使用免疫治療。第 3 級以上，需永久停用免疫治療，並住院觀察，同時使用第 2 級的處置方式 (prednisone 或 methylprednisolone 的劑量調整至 1–2 mg/kg/day)，另外，可將 IVIG 列入處置考量，並會同皮膚科、眼科、及泌尿科等專科醫師。

大疱性皮炎

監控及評估

- 病人可能出現以皮膚發炎和大疱為特徵，其中充滿液體，最常見的 irAE 是大疱性類天皰瘡。
- 回溯病人過去皮膚相關病史
- 建議考慮組織切片觀察，和血清檢測



史蒂芬強生症候群 (SJS)：特徵有的皮疹和黏膜侵犯，常為口、鼻、眼、生殖器、肛門等部份，會嚴重波及身體許多器官，造成體液喪失、體溫調節失調及代謝率增加。

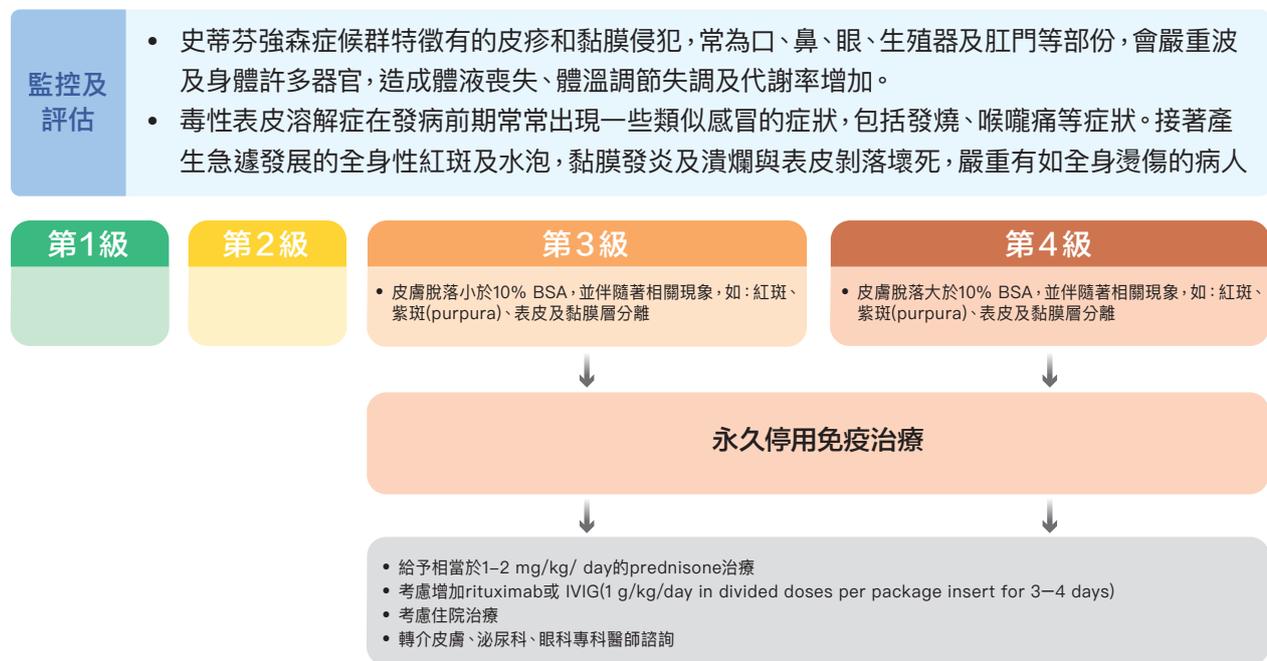
- 第 3 級：皮膚脫落小於 10% BSA，並伴隨著相關現象，如：紅斑、紫斑 (purpura)、表皮及黏膜層分離
- 第 4 級：皮膚脫落介於 10%–30% BSA，且伴隨第 3 級相關現象
- 第 5 級：死亡

毒性表皮溶解症 (TEN)：在發病前期常常出現一些類似感冒的症狀，包括發燒、喉嚨痛等症狀。接著產生急遽發展的全身性紅斑及水泡，黏膜發炎及潰爛與表皮剝落壞死，嚴重有如全身燙傷的病人。

- 第 4 級：皮膚脫落超過 30% BSA，並伴隨著相關症狀，如：紅斑、紫斑 (purpura)、表皮及黏膜層分離
- 第 5 級：死亡

病人出現史蒂芬強生症候群或毒性表皮溶解症時，需要永久停用免疫治療，除了住院治療、給予 prednisone 或 methylprednisolone (1–2 mg/kg/day)，考慮將 IVIG 列入處置，並需要會同皮膚科、眼科、及泌尿科等專科醫師。

史蒂芬強森症候群/毒性表皮溶解症



• 6-6.4 免疫媒介性結腸炎及腹瀉

在過去研究統計，免疫媒介性結腸炎在使用 anti-CTLA-4 的免疫檢查點抑制劑出現的機率大約是 10%–20% 左右，而在 anti-PD-1/PD-L1 中大約都在 1%–5%^{23, 24, 25}。先前研究發現，抑制 CTLA-4 的表現容易導致免疫細胞降低對於腸內共生菌的免疫耐受性，增加克隆氏症 (Crohn's disease) 發生的風險²⁶；然而，目前對於 PD-1 途徑相關的研究尚未有較多資訊，使用 anti-PD-1/PD-L1 免疫檢查點抑制劑還是要密切注意免疫媒介性結腸炎的不良反應。結腸炎常見症狀包含水性腹瀉 (watery diarrhea)、排便次數增加、腹部疼痛、血便或黑便、瀝青樣便、黏便、腹部重度疼痛或壓痛等。免疫媒介性腸炎及腹瀉的分級：

- 第 1 級：
 - 結腸炎：無症狀，僅臨床或診斷觀察，不必採取介入治療。
 - 腹瀉：較基期每天增加 < 4 次排便造口袋排出較基期略微增加
- 第 2 級：
 - 結腸炎：具症狀，腹痛、糞便帶黏液或帶血
 - 腹瀉：較基期每天增加 4 – 6 次排便、造口袋排出較基期中度增加、工具性日常生活活動受限
- 第 3 級：
 - 結腸炎：重度腹痛、排便習慣改變、採取醫學介入治療、腹膜徵兆
 - 腹瀉：較基期每天增加 ≥ 7 次排便、住院、造口袋排出較基期重度增加、自我照顧日常生活活動受限
- 第 4 級：有生命威脅，採取緊急介入治療
- 第 5 級：死亡

診斷評估方面，若有發燒或血便症狀出現，應透過糞便檢查評估排除是否因感染或像是腸潰瘍或惡性出血引起。而針對第 2 級以上不良反應的病患，可以透過腹腔 / 骨盆電腦斷層進行影像學檢查，並除了使用大腸鏡或乙狀結腸鏡等巨觀鏡檢外，同時搭配組織切片。使用組織切片是由於免疫媒介性結腸炎相較於其他發炎性腸道疾病 (inflammatory bowel disease) 較為急性，在過去有發現透過巨觀的鏡檢方式，腸道表面通常完整，不易察覺有發炎的現象，需透過微觀的組織切片方式，較能進行判斷²⁷。

處置部分，第 1 級可以考慮暫停用藥，並給予止瀉藥物 (如：loperamide 等)；若症狀無改善，建議進行糞便的乳鐵蛋白乳膠凝聚檢測 (lactoferrin latex agglutination)，如呈現陽性，以第 2 級方式處置。第 2 級不良反應開始須暫停免疫治療，並給予 prednisone (1–2 mg/kg/day) 等類固醇，若在使用 2–3 天後無改善，可考慮使用 infliximab 等免疫抑制劑；在過去一回溯性試驗中發現，出現免疫媒介性結腸炎的病人在使用 infliximab 或 vedolizumab 後，可以有效的降低住院率、減少類固醇使用時間、及減少

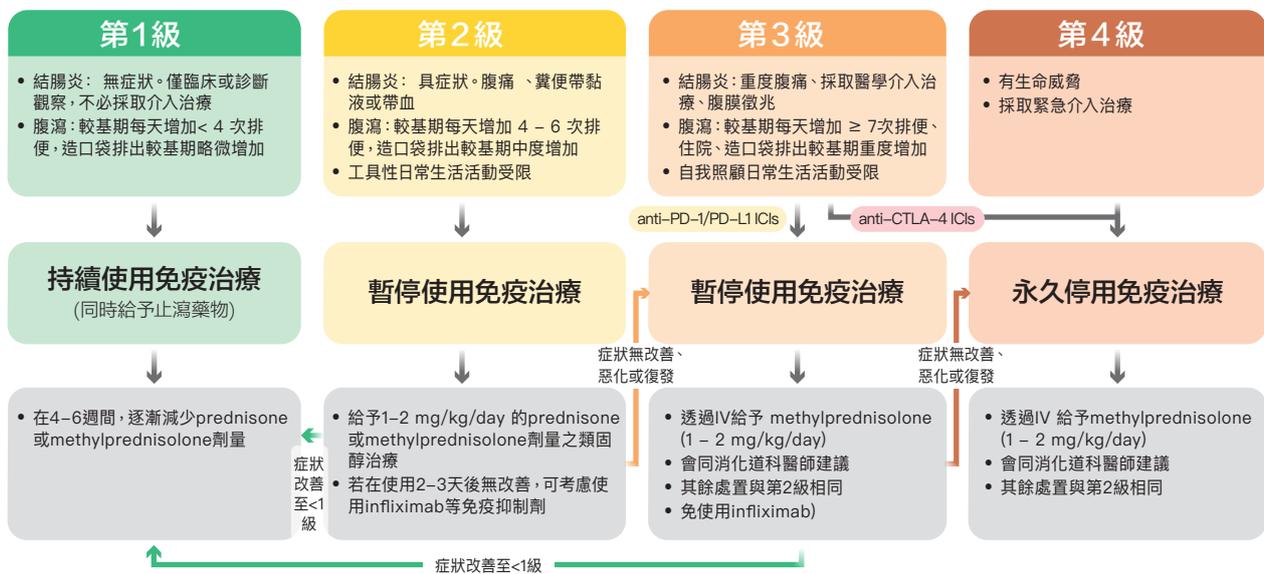
類固醇治療失敗的風險³⁴。第3級與第4級不良反應，兩者差別於前者先暫停用藥，後者則為永久停用免疫治療，處置方式主要透過靜脈注射給予 methylprednisolone (1-2 mg/kg/day)，並與第2級處理相同，無改善則考慮使用免疫抑制劑。

關於重新投藥，較特別的是，若是使用 anti-CTLA-4 免疫檢查點抑制劑，在第3級不良反應發生後，應永久停用 anti-CTLA-4 免疫檢查點抑制劑；若用 anti-PD-1/PD-L1 免疫檢查點抑制劑，在改善第3級不良反應至小於第1級後，可以考慮重啟免疫治療。

免疫媒介性結腸炎及腹瀉

監控及評估

- 常見症狀包含水性腹瀉(watery diarrhea)、排便次數增加、腹部疼痛、血便或黑便、瀝青樣便、黏便、腹部重度疼痛或壓痛等
- 透過腹腔/骨盆電腦斷層進行影像學檢查，並除了使用大腸鏡或乙狀結腸鏡等巨觀鏡檢外，建議同時搭配組織切片。



• 6-6.5 免疫媒介性甲狀腺機能異常

與三陰性乳癌治療相關的免疫點抑制劑的臨床試驗結過中，在 IMpassion130 (anti-PD-L1) 及 KEYNOTE-355(anti-PD-1) 中，甲狀腺機能亢進 / 低下的發生比例在兩個試驗中，發生任何級數的不良反應大約有 20%，在超過第 3 級以上的不良反應都不超過 1% 人數；另外，在上述試驗結果中發現，甲狀腺功能低下的比例相較於甲狀腺功能亢進的比例相對較高 (IMpassion130: 18% vs. 4%；KEYNOTE-355: 15.5% vs. 3.2%)^{6, 7}；此外，在過去有研究發現免疫檢查點抑制劑在治療黑色素瘤的結果中，有部分早期發生甲狀腺功能亢進的病人，在大約 1-3 個月後會演變成甲狀腺功能低下的狀況²⁸；。甲狀腺功能異常的症狀常為體溫變化大、手抖、焦慮、體重降低等，通常需要透過血液檢測促甲狀腺素 (TSH) 及甲狀腺素 (free T4) 的方式，才能進行評估與診斷；建議在治療前的檢測無異常者，每 12-18 週檢測一次；若有先前有過甲狀腺異常者，則建議每 4-6 週監控一次¹⁷。依據 CTCAE 5.0 分級如下：

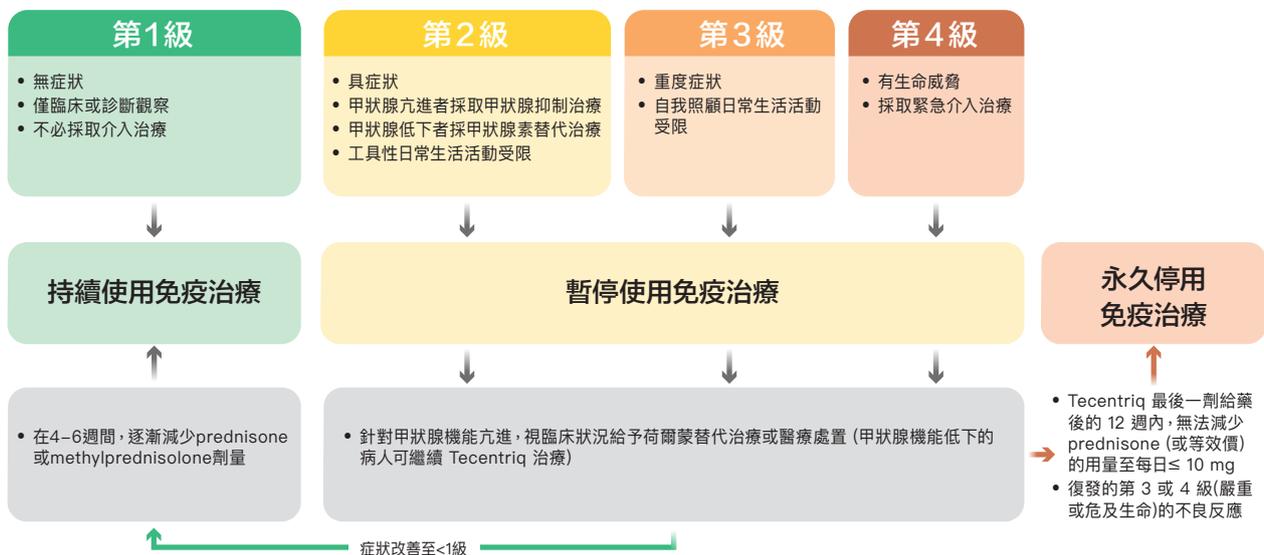
- 第 1 級：無症狀、僅臨床或診斷觀察、不必採取介入治療
- 第 2 級：具症狀、甲狀腺亢進者採取甲狀腺抑制治療、甲狀腺低下者採甲狀腺素替代治療、工具性日常生活活動受限
- 第 3 級：重度症狀、自我照顧日常生活活動受限、住院
- 第 4 級：有生命威脅、採取緊急介入治療
- 第 5 級：死亡

關於免疫媒介性甲狀腺異常的處置：在甲狀腺亢進的狀況下，在具有明顯症狀的第 2 級至第 4 級，建議優先暫停免疫治療，並給予適當的賀爾蒙治療或醫療處置，在症狀；假如在 TSH 偏低，但甲狀腺素 (free T3 或 total T3) 較高，可以考慮使用 thyroid peroxidase antibody (TPO)，若無改善可使用 TSH 受體抗體 (TRAb) 進行治療。而在甲狀腺功能低下中，在甲狀腺素 (free T4) 正常、TSH 偏高的情況下，可繼續使用免疫治療，必要時 (TSH>10) 可考慮使用左旋甲狀腺素 (levothyroxine)，並每 4-6 週進行甲狀腺功能的檢測。

免疫媒介性甲狀腺功能異常

監控及評估

- 病人是否出現內分泌病變的徵象或症狀，應於Tecentriq治療前與期間定期監測甲狀腺功能



• 6-6.6 免疫媒介性腎功能不全

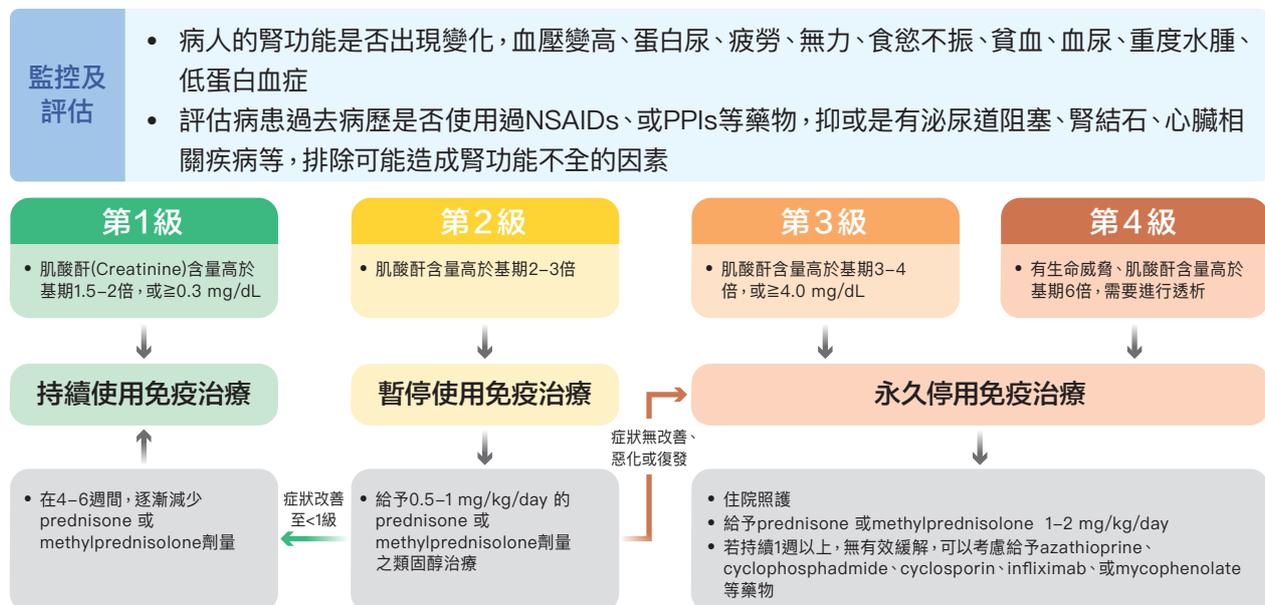
免疫媒介性腎炎在 anti-PD-1/PD-L1 的三陰性乳癌臨床研究中有出現過，結果顯示超過第 3 級以上的比例皆小於 1%^{6,7}。腎功能常見的症狀如：血壓變高、蛋白尿、疲勞、無力、食慾不振、貧血、血尿、重度水腫、低蛋白血症。

- 第 1 級：肌酸酐 (Creatinine) 含量高於基期 1.5–2 倍，或 ≥ 0.3 mg/dL
- 第 2 級：肌酸酐 (Creatinine) 含量高於基期 2–3 倍
- 第 3 級：肌酸酐 (Creatinine) 含量高於基期 3–4 倍，或 ≥ 4.0 mg/dL
- 第 4 級：有生命威脅、肌酸酐 (Creatinine) 含量高於基期 6 倍，需要進行透析
- 第 5 級：死亡

透過定期的腎功能檢查，評估血液中肌酸酐、BUN 等，或尿液中蛋白含量進行監控。有明顯變化時，需評估病患過去病歷是否使用過 NSAIDs、或 PPIs 等藥物，抑或是有泌尿道阻塞、腎結石、心臟相關疾病等，排除可能造成腎功能不全的因素。

關於處置的方式，第 1 級腎功能不全無須介入治療，但建議每 3–7 天檢測血中肌酸酐含量及尿蛋白狀況。第 2 級開始暫停免疫治療，除了積極監控外，給予 prednisone (1–2 mg/kg/day) 治療，直至小於第 1 級。第 3 級以上不良反應，應永久停止用藥，且除了給予 prednisone (1–2 mg/kg/day) 治療外，症狀持續 1 週以上可以考慮給予 azathioprine、cyclophosphamide、cyclosporin、infliximab、或 mycophenolate 等藥物。

免疫媒介性腎功能不全



7. 結語

癌症免疫治療為目前癌症治療方式開啟新曙光，有別於傳統治療直接透過藥物攻擊細胞，免疫治療藉由活化免疫細胞，使用自身的免疫系統攻擊腫瘤組織，達到治療效果。對於部分高惡性又缺乏有效標靶藥物治療的晚期或轉移性三陰性乳癌，atezolizumab 針對 PD-L1 陽性的病人族群，可以看到顯著的結果⁷；除此之外，免疫療法於早期乳癌的臨床試驗持續進行中。

使用免疫檢查點抑制劑而引發的免疫媒介性不良反應，有機會發生於全身各個器官中，進而影響治療效果及病人生活品質，但只要在接受免疫治療前、中、後密切監控病人產生的不良反應，提早介入治療、適度暫停用藥及會診相關的專科醫師，都能有效避免不良反應的惡化，提升治療品質。

8. 參考文獻

1. Ira Mellman, et al. Cancer immunotherapy comes of age. *Nature* 2010; volume 480, 480–489
2. Daniel S. Chen et al. Oncology Meets Immunology: The Cancer–Immunity Cycle. *Immunity* 2013; VOLUME 39, ISSUE 1, P1–10.
3. Yervoy® (ipilimumab) 中文仿單
4. Tecentriq® (atezolizumab) 最新中文仿單
5. Mark Robson, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017; 377:523–33.
6. Javier Cortes, et al. KEYNOTE–355: Randomized, double–blind, phase III study of pembrolizumab + chemotherapy versus placebo + chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple–negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 15_suppl (May 20, 2020) 1000–1000.
7. P. Schmid, et al. Atezolizumab and Nab–Paclitaxel in Advanced Triple–Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2108–21.
8. Julie R. Brahmer, et al. Management of Immune–Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018; 36:1714–1768.
9. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. (2017)
10. Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. *J Immunother Cancer* 2017;5:95.
11. Haanen JB, Thienen H, Blank CU. Toxicity patterns with immunomodulating antibodies and their combinations. *Semin Oncol* 2015;42:423–8.
12. Naidoo J, Page DB, Li BT, et al. Toxicities of the anti–PD–1 and anti–PD–L1 immune checkpoint antibodies. *Ann Oncol* 2015;26:2375–91.
13. Larkin J, Chiarion–Sileni V, Gonzalez R, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373:23–34.
14. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal–cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277–90.
15. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair–deficient/microsatellite instability–high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:773–9.
16. Filipe Martins, Latifyan Sofiya , Gerasimos P. Sykiotis, et al. Adverse effects of immune– checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nature Reviews Clinical Oncology* 2019; volume 16, p563–580
17. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines– Management of Immunotherapy–Related Toxicities version 1. 2020
18. Naidoo, J. et al. Pneumonitis in patients treated with anti– programmed death–1/programmed death ligand 1 therapy. *J Clin Oncol* 2017; 35, 709–717
19. Gregory A Daniels, et al. Challenge of immune–mediated adverse reactions in the emergency department. *Emerg Med J* 2019;36:369–377.
20. Eleonora De Martin, et al. Liver toxicity as a limiting factor to the increasing use of immune checkpoint inhibitors. *JHEP Reports* 2020 vol. 2
21. Weber, J. S. et al. Patterns of onset and resolution of immune– related adverse events of special interest with ipilimumab: detailed safety analysis from a phase 3 trial in patients with advanced melanoma. *Cancer* 2013; 119, 1675–1682

22. Pascal Joly, et al. First-line rituximab combined with short-term prednisone versus prednisone alone for the treatment of pemphigus (Ritux 3): a prospective, multicentre, parallel-group, open-label randomised trial. THE LANCET 2017 VOLUME 389, ISSUE 10083, P2031–2040
23. Robert, C. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. N. Engl. J. Med. 2015; 372, 320–330
24. Dougan, M. Checkpoint blockade toxicity and immune homeostasis in the gastrointestinal tract. Front. Immunol. 2017; 8, 1547
25. Eggermont, A. M. M. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N. Engl. J. Med. 2018; 378, 1789–1801 .
26. Sebastian Zeissig, et al. Early-onset Crohn’s disease and autoimmunity associated with a variant in CTLA-4. Gut. 2015; 64(12): 1889–1897
27. Hajir Ibraheim, et al. MICROSCOPIC COLONIC INFLAMMATION IN IMMUNE CHECK POINT INHIBITOR-INDUCED DIARRHOEA/COLITIS. gutjnl-2018-BSGAbstracts.157
28. de Filette, J. et al. Incidence of thyroid-related adverse events in melanoma patients treated with pembrolizumab. J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016; 101, 4431–4439
29. Elizabeth A Mittendorf, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. THE LANCET 2020; VOLUME 396, ISSUE 10257, P1090–1100
30. Ethan Basch, et al. Symptom Monitoring With Patient-Reported Outcomes During Routine Cancer Treatment: A Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2015; 34:557–565
31. Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2018;4:1721–1728.
32. Puzanov I, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SIT) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017;5:95.
33. Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. Transl Lung Cancer Res. 2015; 4:560–575.
34. Abu-Sbeih H, Ali FS, Wang X, et al. Early introduction of selective immunosuppressive therapy associated with favorable clinical outcomes in patients with immune checkpoint inhibitor-induced colitis. J Immunother Cancer. 2019;7:93.
35. Leisha A. Emens, et al. IMpassion130: final OS analysis from the pivotal Phase III study of atezolizumab + nab-paclitaxel vs placebo + nab-paclitaxel in previously untreated locally advanced or metastatic triple-negative breast cancer. ESMO 2020.

參考連結：NCCN Guidelines Management of Immunotherapy-Related Toxicities



乳癌免疫治療相關不良反應管理 [*Episode 1*]

Management of Immune-Related Adverse Events
in Triple-Negative Breast Cancer [*Episode 1*]

本冊係由台灣乳房醫學會與羅氏大藥廠共同出版